FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année : 1970 N 28

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'état)

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PREVENTION DE L' IMMUNISATION RHESUS

par

Jean - Pierre DESLANDES

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE CAEN

Né le 15 Janvier 1940 à AUVERS le HAMON (72)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 Novembre 1970

PRESIDENT : M. le Professeur BONNET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542701_0004

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LE TALAER	Toxicologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MARCY	Pharmacodynamie
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROBBA	Pharmacie chimique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine géénrale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine Préventive, Santé Publique, Hygiène
	GEORGES	Zoologie
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	KOCH	Matière médicale
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	PAYS	Chimie analytique
	PIN	Biochimie médicale
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROQUES	Chimie organique
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur P. BONNET

Professeur de Clinique Obstétricale

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre sincère admiration et l'expression de notre profond respect.

Aux membres de notre jury

Monsieur le Professeur Agrégé LEVY

Nous avons eu la chance, tout au long de ce travail, de bénéficier de son aide et de ses précieux conseils.

Puisse-t-il croire en notre reconnaissance et à notre attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé GUIHARD

Externe dans son service, nous avons bénéficié d'un enseignement et d'une expérience que nous avons particulièrement appréciés.

Nous sommes heureux qu'il nous fasse l'honneur de nous juger, et le prions de croire à notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé VENEZIA

Nous n'oublierons pas l'amabilité de son accueil lorsque nous lui avons demandé de nous faire l'honneur de nous juger. Sa rigueur, son autorité, la précision de sa pensée, la valeur de son enseignement sont pour tous un exemple.

Qu'il trouve ici un témoignage de gratitude et de notre admiration.

A nos Maîtres d'Externat

A tous nos Professeurs

Je dédie ce travail.....

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma très grande affection.

A MA FEMME

Qui a toujours été pour moi le plus agréable et le plus efficace des soutiens.

Ce travail lui est particulièrement dédié, en témoignage de mon amour.

A MA FILLE, ANNE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PREVENTION

DE L'IMMUNISATION RHESUS

P L A N

1° - INTRODUCTION.

2° - MECANISMES DE L'IMMUNISATION ANTI-RHESUS.

3° - PREVENTION DE L'IMMUNISATION ANTI-RHESUS :

A) - PRINCIPE ET MECANISMES

B) - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

C) - CONDUITE PRATIQUE

D) - RESULTATS

4° - CONCLUSION.

5° - BIBLIOGRAPHIE.

1° - INTRODUCTION.

A LEVINE revient le mérite d'avoir montré, en 1941, que l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle était à l'origine des manifestations de la maladie hémolytique du nouveau-né. Cette démonstration fut possible grâce à la découverte en 1940, l'année précédente, par LANDSTEINER et WIENER, du facteur rhésus.

Jusqu'à cette époque relativement récente, on avait bien reconnu que la triade constituée par l'ictère grave familial, l'anasarque foeto-placentaire et l'anémie grave familiale, ne constituait que trois aspects d'une seule affection dont les enfants étaient atteints sous l'une de ces trois modalités. Un stigmate sanguin était habituel chez tous les sujets : l'existence d'une forte ERYTHROBLASTOSE.

La connaissance de la cause de la maladie hémolytique péri-natale allait immédiatement permettre son diagnostic biologique, facilité en 1946 par l'apparition du test de Coombs, ainsi que de son traitement, d'abord par transfusion de sang rhésus négatif, puis par exsanguino-transfusion.

Le traitement prénatal des immunisations anti-D cherche à éviter l'évolution foetale mortelle, le risque de mort in utéro s'avérant être d'au moins 20 % en l'absence de celui-ci. De nombreux essais thérapeutiques médicaux se sont proposés d'interrompre le processus du conflit foeto-maternel à toutes ses étapes, mais aucune

médication ne s'est avérée capable de modifier avec certitude l'évolution de la maladie.

Il paraissait, en effet, logique de tenter, soit de s'opposer à la fabrication des anticorps, soit de les neutraliser ou de les épuiser, soit de diminuer leur passage transplacentaire, soit enfin de limiter leurs conséquences chez le foetus en stimulant ses propres réactions de défense.

- empêcher la formation des anticorps fut une idée de WIENER dès 1945 par la méthode biologique de la compétition des antigènes ; un vaccin étant injecté à la mère de façon répétée. Puis, LEWI et MAYER ont proposé les gamma-globulines espérant, par un apport exogène, empêcher la formation endogène de ces substances.

- pour neutraliser les anticorps, plus que la vitamine C proposée par LAYRISSE après expérimentation in vitro, c'est la découverte par CALVIN, en 1946, d'une substance inhibant in vitro le sérum anti-Rh, qui avait fait naitre quelques espoirs. Mais les résultats favorables publiés en 1956 par CARTER sur l'utilisation thérapeutique d'un haptène Rh, n'ont pu être confirmés par d'autres auteurs.

- de même, les essais d'exsanguino-transfusion répétés chez la mère et destinés à éliminer le plus possible d'anticorps, ont été rapidement abandonnés. Quant à l'expérience malheureuse initiale de BROMANN d'épuisement des anticorps par injections de sang rhésus positif, on comprend qu'elle n'ait pas été renouvelée.

- pour tenter de renforcer l'efficacité de la

barrière placentaire ; divers produits ont été utilisés tour à tour : vitamine K par LEONARD dès 1945 ; vitamine E par Ten BERGE et Van ESSEN en 1949 ; acides aminés par PHILPOTT et Coll. en 1949, par PERRY en 1951, par JACOBS en 1956 ; salicylates par Mac LENNAN en 1947 ; antihistaminiques par HIRZFELD en 1951, par RIGENBACH en 1952 et par MARCHESONI en 1957.

Aucune de ces substances ne semble avoir modifié le pronostic des grossesses menacées.

- Enfin, pour accroitre les possibilités de défense de l'organisme foetal, PEHU et BROCHIER, en 1942, avaient déjà préconisé l'administration de fer et d'extraits hépatiques. ALLEN et DIAMOND ont, plus tard, institué chez la mère un traitement anti-anémique intensif. Le pourcentage des morts in utéro s'est avéré identique à celui constaté sans traitement.

Devant tant d'échecs, les corticoïdes prescrits en cours de grossesse, ont dès leur apparition, été tenus comme pouvant voir une action bénéfique, par analogie avec les résultats obtenus au cours des anémies hémolytiques acquises de l'adulte avec test de Coombs positif. C'est DOERNER qui, en 1951, en publia les premiers essais. Mais leur efficacité n'a jamais été formellement démontré.

Jusqu'en 1952, l'interruption prématurée de la grossesse, quelques semaines avant le terme théorique, a été considérée comme le seul procédé de thérapeutique prophylactique efficace vis-à-vis de la maladie hémolytique péri-natale par iso-immunisation anti-Rh ; permettant la naissance d'un enfant vivant, ce procédé rendait

possible une thérapeutique curative par l'exsanguino-transfusion.

Mais, cette même année, DIAMOND en Amérique et MOLLISON en Angleterre condamnaient les interruptions de grossesse avant terme considérant que si une telle pratique diminuait bien la mortalité foetale survenant en fin de grossesse, elle augmentait l'incidence de l'ictère nucléaire, avec ses redoutables séquelles psychomotrices définitives ; ainsi que l'écrivaient les auteurs anglo-américains, les enfants morts étaient remplacés par des "idiots vivants". Allant plus loin encore, AIDIN et GOVAN ont soutenu que la prématurité seule, en dehors de toute incompatibilité sanguine foeto-maternel, était responsable de l'apparition d'ictères nucléaires.

Après bien des controverses, l'interruption anticipée de la grossesse finissait par être unanimement adoptée. Jusqu'en 1961, cette mesure gardait un caractère relativement aveugle, basée sur les seules indications de la sérologie, des antécédents et d'éléments tardifs comme les signes cliniques ou radiologiques. Elle a permis cependant d'abaisser cette mortalité à environ 15 % (JOUVENCEAUX et MICHAUD).

L'avènement de l'examen du liquide amniotique, après les perfectionnements apportés par LILEY en 1961, fut le progrès le plus important des dernières années, parce qu'il allait permettre une surveillance directe et précise de l'atteinte foetale au cours de la grossesse. Le seul inconvénient de cet examen est qu'il nécessite une amniocentèse ; la ponction du sac amniotique, précédée d'un repérage placentaire, n'étant pas exempte de

dangers : possibilités de lésion placentaire pouvant entrainer une hémorragie grave avec mort du foetus, d'infection et d'induction prématuré du travail. Néanmoins, il permet des indications plus judicieusement posées.

En ce qui concerne les modalités du déclenchement du travail, on a, à la Maternité du C.H.U. de Caen, de façon quasi-systématique renoncé au déclenchement médicamenteux ; et l'on estime que le procédé de choix est le ballon de BOISSARD, le seul problème étant la possibilité de l'introduire. Trois cas peuvent alors être envisagés :

- col déhiscent à l'examen : on gagne pratiquement toujours.

- à l'inverse, col intraitable : césarienne.

- cas intermédiaire : on prévient la femme de la tentative de la pose d'un ballon et qu'en cas d'échec, profitant de l'anesthésie générale, nous pratiquerons une césarienne.

Depuis 25 ans, chaque fois qu'un ballon a été posé tôt dans la matinée, on a toujours observé l'accouchement avant 7 heures le soir.

La transfusion intra-utérine, introduite également par LILEY , en 1963, fut un progrès sans doute plus spectaculaire. Cependant, bien qu'il lui soit demandé que de maintenir le foetus en vie jusqu'à 34 semaines, elle reste difficile à pratiquer et relativement décevante dans ses résultats (10 % de survivants, lorsqu'elle doit être mise en oeuvre avant 30 semaines).

Quant aux tentatives de transfusion ou d'exsanguino-transfusion après hystérotomie, elles ne pourront être raisonnablement envisagées que lorsque le risque de déclenchement du travail pourra être mieux contrôlé.

Les progrès sont évidents puisque la mortalité périnatale, d'après les données les plus récentes, s'avèrent être un peu inférieure à 10 %, toujours représentée essentiellement par la mortalité in utéro.

Mais actuellement, l'attention est surtout attirée sur la possibilité d'une prévention de l'immunisation anti-rhésus. Après tous les échecs antérieurs des multiples efforts pour éviter ou pour réduire cette immunisation, voici qu'apparaît la certitude d'une action préventive efficace par l'injection de gamma-globulines anti-D. C'est à elle maintenant que l'on va demander une réduction décisive de cette mortalité.

2° - MECANISME DE L'IMMUNISATION ANTI-RHESUS.

Les anticorps anti-rhésus peuvent apparaitre chez la femme rhésus négatif soit à la suite d'une hémothérapie incompatible, soit à la suite de grossesse.

a) - L'HEMOTHERAPIE INCOMPATIBLE.

L'administration de sang rhésus positif à une femme rhésus négatif est le plus souvent transfusionnelle. On connait les multiples précautions préconisées pour éviter de telles erreurs, tenant essentiellement au groupage et à l'établissement correct de la fiche d'identité sanguine du receveur : nécessité de deux groupages indépendants l'un et l'autre pour établir la carte définitive des groupes sanguins, vérification de la compatibilité Donneur-Receveur avant toute transfusion.

Quant à la pratique d'injection de sang maternel non groupé au nourrisson atteint de toxicose, qui était pratiqué entre 1920 et 1940, on sait qu'elle est dangereuse et depuis longtemps proscrite.

b) - L'ISO-IMMUNISATION OBSTETRICALE.

A l'heure actuelle ou l'hétéro-hémothérapie est abandonnée, les erreurs transfusionnelles exceptionnelles, la seule source d'immunisation est constituée par la grossesse hétérospécifique.

b.I. - Principe de l'immunisation anti-rhésus.

Immunisation acquise, l'immunisation anti-rhésus apparait à la suite d'au moins deux stimulations antigéniques, l'une préparante, l'autre déclenchante.

La stimulation préparante (ou sensibilisante) nécessite :

- L'introduction d'hématies Rh + dans l'organisme Rh -.

La démonstration du passage des hématies foetales à travers la barrière placentaire n'a été apportée que depuis une quinzaine d'années. Si LEVINE, dès 1941, avait proposé cette hypothèse comme seule explication logique de l'iso-immunisation foeto-maternelle, il a fallu attendre les publications de CHOWN en 1954 pour que l'inviolabilité de la barrière placentaire soit mise en doute.

En 1957, KLEIHAUER, BETKE et BRAUN mettent au point une technique relativement simple de détection des hématies foetales dans la circulation maternelle, rendant ainsi possible l'étude en série de ces passages transplacentaires.

Ces véritables micro-transfusions débutent précocément dès le deuxième mois de la grossesse (ZIPURSKI) et se poursuivent tout au long de celle-ci. Leur fréquence est élevée au cours du travail et de la délivrance et accrue dans certaines circonstances : il peut s'agir soit de conditions pathologiques comme la toxémie

gravidique ; soit de manoeuvres obstétricales : version par manoeuvres externes, forceps, césariennes et surtout délivrance artificielle. En outre, KREBS a constaté une hémorragie transplacentaire abondante surtout dans les avortements de plus de deux mois ; et l'on connait par ailleurs la précocité de l'apparition sur les hématies foetales de l'antigène Rh, déjà décelable à 38 jours (BERGSTROM et Coll.).

- La transmission de l'information antigénique à une cellule immunocompétente.

Cette étape comporte plusieurs phases assez mal connues.

- Le premier temps consiste en la destruction de l'hématie foetale Rh + par une cellule macrophagique issue du système réticulo-endothélial de la rate, libérant ainsi l'antigène Rh + dont elle est porteuse.
- Le deuxième temps est représenté par le transport de cet antigène qui va être mis en contact avec une cellule immunocompétente, en l'occurence un lymphocyte. Ce dernier met alors en place un système enzymatique qui aboutira à l'élaboration des anticorps anti-rhésus et enregistre de façon définitive ce contact qu'il a eu avec l'antigène ("phénomène de mémorisation").

- La stimulation déchainante (ou immunisante)

A cette nouvelle stimulation, l'organisme maternel sensibilisé réagit en formant des anticorps.

b.2. - Date de l'immunisation.

On a remarqué depuis longtemps que les anticorps n'apparaissent, en règle, que dans les semaines ou mois qui suivent la première grossesse immunisante et exceptionnellement avant l'accouchement (une fois sur mille selon NEVANLINNA). Souvent aussi, une simple sensibilisation est créée qui permettra, à une grossesse ultérieure (apportant un stimulus secondaire) de faire apparaitre des anticorps.

Tout se passe donc comme si l'état de gestation tant qu'il dure, s'oppose à l'immunisation et l'on attribue cet "état de grâce immunitoire" (pour reprendre l'expression si heureuse de DAVID) à la présence du tissu trophoblastique.

b.3. - Facteurs facilitant l'immunisation.

Seules 5 à 8 % des femmes Rh - accouchant d'un enfant Rh + s'immuniseront à l'occasion de leur grossesse. Ces rares immunisations ne sont pas uniquement le fait du hasard et l'on connait certains des facteurs qui facilitent ou, au contraire, s'opposent à ce phénomène.

- Facteur personnel.

Ne s'immunise pas qui veut comme l'ont bien mis en évidence les tentatives d'immunisation volontaire. 50 % des sujets se montrent réfractaires.

- Rôle du système ABO.

On a remarqué depuis longtemps l'influence de la compatibilité ou de l'incompatibilité foetus-mère dans le système ABO.

- en cas d'incompatibilité, le risque est faible : 1 % chez la Primipare. Cette protection naturelle est liée à la destruction rapide des hématies foetales dans la circulation maternelle par les anticorps naturels maternels anti-A, anti-B ou anti-AB.

- au contraire, en cas de compatibilité ABO, la durée de vie des hématies foetales n'est pas modifiée et les risques sont alors plus élevés : 8 % chez la Primipare.

- Influence du volume des passages transplacentaires.

Les chances d'immunisation sont directement proportionnelles au volume d'hématies Rh + introduite dans la circulation maternelle. Selon les auteurs de Liverpool, chez une primipare dont l'enfant est ABO compatible, le risque passe de 3 % lorsque le test de KLEIHAUER ne révèle pas d'hématies foetales à 8 % pour une

hémorragie transplacentaire décelable bien qu'inférieure à 0,2 ml ; et il atteint 20 ou 50 % pour une hémorragie respectivement inférieure ou supérieure à 3 ml.

Ce rappel du mécanisme qui aboutit à l'iso-immunisation nous montre que toute action préventive ne peut s'exercer qu'au stade de primo-sensibilisation.

3° - PREVENTION DE L'IMMUNISATION ANTI-RHESUS.

A) - PRINCIPE ET MECANISMES.

De toutes les incompatibilités sanguines foeto-maternelles, celle liée au facteur rhésus D est la plus fréquente et la plus grave et, en France, chaque année, 5 à 6000 enfants naissent atteints à des degrés variés par cette affection.

Si depuis de nombreuses années on a, par des voies diverses, cherché à pallier à ces effets pathologiques, ce n'est que depuis une dizaine d'années qu'une méthode de prévention réellement efficace a été découverte.

C'est l'existence de la prévention naturelle due à l'incompatibilité érythrocytaire ABO entre la mère et le foetus qui a inspiré, en 1960, deux équipes de chercheurs, l'une à Liverpool (FINN, CLARKE, WOODROW), l'autre à New-York (FREDA, GORMAN, POLLAK), leur hypothèse de travail. Ces auteurs pensèrent, en effet, que la destruction des hématies foetales rhésus positif compatibles ABO par des anticorps passifs anti-Rh, pourrait être suivie des mêmes effets, c'est à dire éviter l'immunisation.

Une première série d'expérimentations, entreprise sur des volontaires en Angleterre et aux Etats-Unis confirmait le bien-fondé de cette hypothèse. Dès 1964, les premiers essais cliniques débutaient à peu près simultanément dans ces centres ainsi qu'en Allemagne (SCHNEIDER à Fribourg).

Les substances capables d'assurer cette prévention sont strictement d'origine humaine. Les progrès réalisés dans la fabrication des gamma-globulines font que l'usage du plasma de sujets immunisés est maintenant abandonné : ce procédé avait deux inconvénients majeurs, il ne mettait pas à l'abri du risque de transmission d'une hépatite virale et la diversité du taux des anticorps d'un lot à l'autre ne permettait aucune standardisation ; inconvénients que n'ont pas les gamma-globulines spécifiques.

La gamma-globuline anti-D obtenue par fractionnement à partir du plasma fortement anti-Rh contient presqu'exclusivement des anticorps incomplets (IgG), et ceci est important puisque les anticorps complets (IgM) se sont avérés, non seulement inefficaces, mais encore responsables d'une "facilitation".

Sur le plan de la tolérance, l'injection est pratiquement toujours bien supporté ce qui rejoint en cela l'expérience de l'utilisation des gamma-globulines standards. Quelques réactions locales et générales (céphalées, fièvre) ont été signalées. Elles ont toujours été bénignes.

Le mécanisme intime de cette action préventive est encore mal connu et pose un problème immunologique général du plus haut intérêt. La disparition des hématies foetales est-elle le phénomène essentiel ? On a montré que de petites doses d'anticorps anti-D, si elles étaient capables de faire disparaître les hématies Rh +, n'évitaient pas toujours la survenue

d'une immunisation.

L'anticorps pourrait bloquer les cellules potentiellement compétentes et empêcher leur transformation en cellules effectivement immunocompétentes (ROWLEY et FITCH, 1964), mais les résultats expérimentaus sur lesquels se fondent cette hypothèse n'ont pas été retrouvés.

Certains auteurs, dont MOLLISON, ont insisté sur l'importance de la liaison antigène-anticorps, liaison qui aboutirait à la constitution d'un complexe amorphe qui ne possèderait plus de pouvoir antigénique. De la saturation en anticorps de tous les antigènes, dépendrait donc le succès de la thérapeutique. Mais, à l'encontre de cette hypothèse, il a été montré que des quantités d'anticorps capables d'assurer la prévention étaient insuffisantes pour obtenir la saturation de tous les sites antigéniques.

Il semble probable que l'anticorps anti-D en se fixant sur l'antigène modifie les caractères de l'hématie Rh +. Celle-ci est alors orienté vers une voie de destruction rapide qui n'aboutit pas à l'information antigénique des cellules immuno-compétentes.

B) - INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

Dans de nombreux centres, en France, les indications thérapeutiques ont essentiellement reposé sur les quantités de gamma-globulines disponibles. La sélection des parturientes à traiter s'est alors faite à la lumière des renseignements et résultats obtenus en Angleterre, aux Etats-Unis et en Allemagne.

Les critères adoptés furent les suivants :

1° - Parité : la mère devait être une Primipare, Primigeste Rh -, Du - ; sans agglutinines irrégulières au moment de l'accouchement.

2° - Compatibilité ABO : l'enfant devait être bien entendu Rh +, mais compatible avec sa mère dans le système ABO.

3° - Positivité du test de KLEIHAUER, après la délivrance.

Le dernier critère retenu était la mise en évidence d'hématies foetales dans la circulation maternelle, mais il fallait de plus que le volume du passage transplacentaire soit supérieur ou égal à 0,50 ml ("femmes de haut risque").

A la Maternité du C.H.U. de Caen, les premiers essais de prévention de l'iso-immunisation ont débuté au mois de mai 1969. Le centre de Transfusion sanguine mettant, à notre disposition, une quantité notable de gamma-globulines spécifiques, notre choix devenait moins rigoureux. Si, au tout début, nous n'en avons pas fait bénéficier les grandes multipares non immunisées (le risque étant, pour elles, très faible), rapidement cependant nous avons appliqué le traitement chaque fois que l'enfant était rhésus positif, à toutes les parturientes rhésus négatif, primipare ou multipare, ne possédant pas d'agglutinines irrégulières au moment de leur accouchement et ce,

quelque soit la compatibilité ou l'incompatibilité ABO entre la mère et l'enfant et le résultat du test de KLEIHAUER.

L'indication n'a donc reposé que sur deux critères fondamentaux : absence d'agglutinines anti-D chez les femmes rhésus négatif, nouveau-né rhésus positif.

Nous nous proposons, actuellement, d'étendre cette prophylaxie aux avortements.

C) - CONDUITE PRATIQUE.

L'utilisation thérapeutique des immunoglobulines repose sur un certain nombre d'examens complémentaires :

a) - chez les parturientes.

- avant l'accouchement : vérification du groupe ABO et facteur Rh de la mère.

- après la délivrance : recherche et numération des hématies foetales dans le sang périphérique maternel.

- détermination du groupe ABO et du facteur Rh et test de Coombs direct chez l'enfant.

Mère	Groupe ABO Facteur Rh (D, Du) Recherche agglutinines irrégulières.
	Recherche et numération des hématies foetales (test de KLEIHAUER).
Enfant	Groupe ABO Facteur Rh Test de Coombs direct.

Tableau I. - "Examens indiqués avant l'injection de gamma-globulines anti-D".

Si le délai maximal d'efficacité d'injection des gamma-globulines spécifiques après l'accouchement n'est pas encore connu à l'heure actuelle ; il convient, par sécurité, en attendant des informations plus précises sur ce point, de respecter le délai de trois jours qui est apparu comme valable dans toutes les expériences jusqu'ici publiées.

L'efficacité de ce traitement préventif est jugé sur plusieurs critères. Certes, le critère absolu, mais bien tardif, est la naissance d'un second enfant rhésus positif indemne. En attendant cette certitude, il est possible de se faire une opinion au moyen de plusieurs tests :

- dans les jours qui suivent l'injection de gamma-globulines, en suivant la disparition des hématies foetales et l'apparition des anticorps dans la circulation maternelle ; éléments qui

témoignent de l'action des anticorps et de leur injection en quantité suffisante.

- plus tardivement, en recherchant la présence d'agglutinines irrégulières 6 mois après l'accouchement.

Tableau 2. - "Surveillance maternelle après traitement".

JOURS SUIVANTS	Numération des hématies foetales
6 MOIS APRES	Recherche agglutinines irrégulières
NOUVELLE GROSSESSE	
3 mois	Recherche agglutinines
6 mois	- -
8 mois	- -
ACCOUCHEMENT	Recherche agglutinines Test de KLEIHAUER Enfant : groupe ABO, Rh ; test de Coombs direct.
Eventuellement : nouvelle injection de gamma-globulines	

b) - après avortement.

Trois examens systématiques doivent être pratiqués chez la femme, lors de tels accidents :

- vérification du facteur Rhésus
- recherche d'agglutinines irrégulières
- test de KLEIHAUER.

Faut-il éliminer les femmes dont le mari est rhésus négatif ? Notre réponse est non, en raison de l'impossibilité d'avoir la certitude que le mari est effectivement le procréateur et de la détermination du rhésus du foetus lors des fausses couches précoces.

D) - RESULTATS.

De mai 1969 à la fin de cette même année, nous avons traité 76 accouchées, se répartissant ainsi :

- 34 primipares - primigestes
- 1 primipare - secondigeste
- 31 multipares.

a) - Fréquence et quantité de la transfusion foeto-maternelle à la naissance.

Nous avons pu mettre en évidence une transfusion foeto-maternelle importante (plus de 0,50 ml) chez 24 des 76 accouchées.

L'accouchement a été spontané et sans complication chez 21 de ces femmes, alors que les 3 autres ont nécessité une intervention obstétricale : césarienne pour l'une, délivrance artificielle pour les deux autres.

Volume du sang foetal	Nombre : 76	pourcentages
Néant.....	27	35,5 %
moins de 0,25 ml (ou de 1/20 000).....	9	11,8 %
de 0,25 à 0,50 ml (ou de 1/20 000 à 1/10 000)....	16	21 %
de 0,50 à 5 ml (ou de 1/10 000 à 1/1 000).....	13	17,2 %
supérieur à 5 ml (ou 1/1 000).....	11	14,5 %

Tableau 3. - "Hémorragie foeto-placentaire chez 76 accouchées".

b) - Traitement anti-D

Quelque soit le résultat et la numération des hématies foetales, chaque parturiente, 36 heures après son accouchement, a reçu, en injection intra-musculaire, le contenu d'un flacon d'immunoglobine humaine ayant une activité de 250 µg d'anti-D (PARTOBULINE ou IMMUNOGLOBULINE Anti-D KABI).

Aucun effet secondaire, local ou général, n'a été noté.

c) - Disparition des érythrocytes foetaux.

La recherche de cellules HbF a été effectuée 72 heures après l'administration d'anti-D. Chez 18

femmes, seulement, soit 36,7 % des cas, nous avons constaté la disparition des erythrocytes foetaux.

Par contre, l'apparition des anticorps dans la circulation maternelle a été notée chez 48 femmes, soit 63,2 % des cas, recherche effectuée 5 jours après l'injection.

d) - Contrôle sérologique.

51 des femmes traitées ont été revues pour un contrôle sérologique 6 mois ou plus après le traitement (les autres n'ayant pas répondu à notre appel, pourtant réitéré).

Aucune femme n'a accouché depuis.

La recherche des agglutinines irrégulières s'est avérée très faiblement positive dans 1 cas. Il s'agit d'une 3ème pare, A Rh -, qui a normalement accouché d'un enfant A Rh + et chez laquelle le test de KLEIHAUER était négatif après la délivrance.

Certes, la présence d'anticorps très faibles est révélée seulement par les enzymes :

- agglutinines complètes :
  - milieu salin : recherche négative.
- agglutinines incomplètes :
  - milieu sérique : recherche négative
  - par test de Coombs : recherche négative.
  - sur hématies papainées : recherche

mais néanmoins, nous considérons ce cas comme un échec thérapeutique. Comment l'expliquer ? Plusieurs hypothèses peuvent, d'emblée, être éliminées :

- il ne s'agit pas de trace d'agglutinines, reste des anticorps injectés, dont la demi-vie, rappelons-le est de 21 jours.

- La thérapeutique prophylactique n'a pas été administrée trop tardivement, puisque l'injection a été effectuée 36 heures après l'accouchement,

- la dose de gamma-globulines injectée n'est pas insuffisante, puisque :

  - d'une part la recherche des hématies foetales dans la circulation maternelle était négative.
  - d'autre part, l'apparition des anticorps a été mise en évidence 5 jours après l'injection.

Quant à l'hypothèse d'une primo-sensibilisation apparue lors de l'une des grossesses antérieures elle, aussi, est à rejeter ; l'immunisation serait apparue au cours même de cette troisième grossesse.

La cause de cette immunisation reste à élucider.

4° - CONCLUSION.

La prophylaxie de l'immunisation foeto-maternelle rhésus est entrée dans le cadre de la pratique obstétricale à la suite des travaux expérimentaux et cliniques réalisés aux U.S.A. par FREDA et GORMAN, en Grande-Bretagne par FINN et CLARKE, en Allemagne par SCHNEIDER.

Le principe de cette prophylaxie est connu depuis longtemps : empêcher une immunisation active par une sérothérapie qui neutralise l'antigène avant qu'il n'ait pu induire la formation d'anticorps.
L'antigène étant porté par les hématies foetales dont le passage dans la circulation maternelle est considéré comme banal, en particulier depuis les travaux de KLEIHAUER; la prévention consiste à administrer des immunoglobulines anti-Rh.

Les résultats qui portent maintenant sur des milliers de cas ont fait la preuve de la pleine efficacité de cette méthode, et l'on estime que le pourcentage d'échec est inférieur à 0,5 %.

Cette thèse rapporte les premiers résultats du traitement préventif de l'immunisation rhésus obtenus à la Maternité du C.H.U. de Caen au cours de l'année 1969, par une injection unique de gamma-globulines spécifiques titrant 250 µg d'anticorps. Toutes les femmes rhésus négatif, non immunisées, dont l'enfant était rhésus positif ont fait l'objet de cette prophylaxie.

L'originalité de ce travail tient au fait que, sur le plan pratique, nous n'avons pas tenu compte (et on peut nous le reprocher) de l'importance du passage transplacentaire des hématies foetales après la délivrance et leur non disparition éventuelle après l'injection de gamma-globulines spécifiques. Bien que portant sur un petit nombre de cas, la prévention de l'immunisation rhésus nous semble quand même efficace et notre seul échec thérapeutique ne peut venir contredire cette éventualité puisqu'il concerne une femme chez laquelle le test de KLEIHAUER était négatif.

5° - BIBLIOGRAPHIE

ALTHOFF W., SHELLONG G. et STAHL M.

Problèmes pratiques posés par la prophylaxie de la sensibilisation Rh. par les méthodes immunologiques. Cahiers coll. Méd. (Europa Médica), 1969, 10, 773-783.

CLARKE C.A.

Prévention of Rh. iso-immunization.
Lancet 1968, 11, 1.

DUBECQ J.P., MAHON R., CHASTRUSSE L., MOULINIER J. et MIREBEAU P.

Premiers essais de prévention de l'immunisation RH. par les immunoglobulines.
Bull. fed. soc. gyn. et obst. 1968, 20, 5 bis, 429-431.

FINN R., CLARKE C.A. et COLL.

Expérimental Studies on the prevention of Rh. haemolytic disease.
Brit. méd. J. 1963, 979-984.

FREDA V-J., GORMAN J-G., POLLACK W., ROBERTSON J-G., JENNINGS E.R. et SULLIVAN J.F.

Prévention of Rh. iso-immunization.
Progress report of the clinical trial in mothers.
J.A.M.A. 1967, 199, 390.

GABRIEL H. et JOUVENCEAUX A.

Où en est-on de la prophylaxie de la maladie hémolytique par incompatibilité rhésus ?
Cml, 1970, 46, 25-26, 2149-2154.

HUCHET J., DAVID G.

La détection de l'atteinte foetale au cours de l'iso-immunisation rhésus.

Rev. Prat. 1968, 27, 3881-3893.

JOUVENCEAUX A. et MICHAUD D.

Problèmes posés par l'incompatibilité Rh. foeto-maternelle.

Masson, édit., Paris, 1961.

LACOMME M., BOREAU Th.

Incompatibilités sanguines foeto-maternelles.

"Enc. méd. chir. (obstétrique), 1965, 5068 A. 10.

LEPAGE F., POULAIN M. et RAVINA J-H.

Premiers essais de prévention de l'iso-immunisation Rh.

Gyn. obst., 1969, 68, 3, 229-236.

LEWI S., SOULIER J.P.

La prévention de l'immunisation anti-Rh.- Etat actuel du problème -.

Presse méd., 1968, 76, 26, 1249-1252.

MOLLISON P-L.

Suppression of Rh. immunization by passively administered anti Rh.

Brit. méd. J of haematology, Janvier 1968, 14, I, 1-4.

NEIMANN N., PIERSON M., PETERS A., DELLESTABLE J. et DUPREZ A.

Le passage des hématies foetales du foetus dans la circulation maternelle.

Cah. Coll. méd. hôp. Paris, 1963, 4, 719-721.

PALLIEZ R., GOUDEMAND M., DELECOUR M., MONNIER J.C. et GRAILLOT G.

L'intérêt de la ponction amniotique dans l'iso-immunisation au facteur Rhésus.
Gyn. obst. 1967, 66, 5, 569-584.

PINON F., CREGUT R., POULAIN M. et ANDRE R.

La prévention de l'iso-immunisation Rh. - Possibilités actuelles. -
Presse méd., 1968, 76, 26, 1253-1256.

PINON F., CREGUT R., POULAIN M. et HUCHET J.

Réalisation pratique de la prévention de l'immunisation Rh.
Gyn. obst. 1969, 68, 4, 469-478.

RAVINA J-H.

Mécanisme de l'iso-immunisation rhésus et de sa prévention.
Gyn. obst. 1969, 68, 5, 461-468.

RAVINA J-H.

Passage des hématies foetales dans la circulation maternelle.
Presse méd. 1966, 74, 8, 383-384.

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN